

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. Juli 2004 (01.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/054970 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 207/12**,
A61K 31/40
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2003/013206**
- (22) Internationales Anmeldedatum:
25. November 2003 (25.11.2003)
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:
102 59 245.4 17. Dezember 2002 (17.12.2002) **DE**
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WIESNER**,
Matthias [DE/DE]; Buchenweg 73, 55128 Mainz (DE).
SEYFRIED, Christoph [DE/DE]; Mathildenstrasse 6,
64342 Seeheim-Jugenheim (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): **AE, AG, AL, AM, AT,**
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): **ARIPO-Patent (BW,**
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).
- Veröffentlicht:**
— mit internationalem Recherchenbericht
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: **ASIMADOLINE DERIVATIVES COMPRISING COVALENTLY BONDED ACIDS**(54) Bezeichnung: **DERIVATE DES ASIMADOLINS MIT KOVALENT GEBUNDENEN SÄUREN**

(57) Abstract: The invention relates to derivatives of N-methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidine-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl acetamide comprising covalently bonded acids and to the salts, solvates and prodrugs of said derivatives. The invention also relates to the use of the derivatives as medicaments, to their use for producing a medicament and for producing a pharmaceutical composition, to a method for producing said pharmaceutical compositions, to pharmaceutical compositions obtained by said method and to a method for treating diseases, comprising the administration of the aforementioned pharmaceutical composition.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid mit kovalent gebundenen Säuren und die Salze, Solvate und Prodrugs davon, die Derivate als Arzneimittel, die Verwendung dieser Derivate für die Herstellung eines Arzneimittels, die Verwendung dieser Derivate zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, ein Verfahren zur Herstellung besagter pharmazeutischer Zusammensetzungen, pharmazeutische Zusammensetzungen, erhältlich durch dieses Verfahren, sowie ein Verfahren zur Behandlung von Krankheiten, umfassend die Verabreichung der gesagten pharmazeutischen Zusammensetzung.

Derivate des Asimadolins mit kovalent gebundenen Säuren

Die vorliegende Erfindung betrifft Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid mit kovalent gebundenen Säuren, diese Derivate als Arzneimittel, die Verwendung dieser Derivate für die Herstellung eines Arzneimittels, die Verwendung dieser Derivate zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, ein Verfahren zur Herstellung besagter pharmazeutischer Zusammensetzungen, pharmazeutische Zusammensetzungen, erhältlich durch dieses Verfahren, sowie ein Verfahren zur Behandlung von Krankheiten, umfassend die Verabreichung der gesagten pharmazeutischen Zusammensetzung.

Die Verbindung N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid und insbesondere das Hydrochlorid (EMD 61753) ist bekannt, z. B. unter dem Namen Asimadolin oder Asimadoline, und wurde bereits in der EP-A-0 569 802 (US 5,532,226), der EP-A-0 752 246 (US 5,776,972 und US 5,977,161), DE-A-198 49 650, EP-A-0 761 650 (US 6,060,504) und der EP-A-1 073 634 (US 6,344,566) beschrieben. Das Hydrochlorid dieser Verbindung kann als Arzneimittelwirkstoff eingesetzt werden und zeigt eine Reihe vorteilhafter Eigenschaften bei verschiedenen Indikationen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zu Grunde, neue stabile Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid zu finden, die eine bessere Löslichkeit, bessere Resorption, größere Stabilität, geringere Hygroskopie und/oder verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen.

Überraschend wurden nun neue Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid gefunden,

die gegenüber den bekannten Darreichungsformen, insbesondere gegenüber N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid, Hydrochlorid, als Arzneimittelwirkstoff für eine Vielzahl von Indikationen vorteilhafte Eigenschaften zeigen. Zu den vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäßen Derivate gehören vorzugsweise ein verbessertes Löslichkeitsverhalten, ein modifiziertes, insbesondere verbessertes pharmakokinetisches Verhalten, ein modifiziertes Verträglichkeitsprofil und/oder eine modifizierte Halbwertszeit, vorzugsweise eine verlängerte Halbwertszeit.

Überraschenderweise wechselwirken die erfindungsgemäßen Derivate intensiv mit dem enterohepatischen Kreislauf. So können erfindungsgemäße Derivate durch Wechselwirkungen mit dem enterohepatischen Kreislauf gespalten, derivatisiert und/oder zusätzlich metabolisiert werden oder aus freiem N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid gebildet werden. Ferner kann ein erfindungsgemäßes Derivat durch Wechselwirkungen mit dem enterohepatischen Kreislauf in ein anderes erfindungsgemäßes Derivat überführt werden. Es wird vermutet, dass wenigstens ein Teil der vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäßen Derivate durch die Wechselwirkungen zwischen erfindungsgemäßen Derivat enterohepatischen Kreislauf zu Stande kommt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid mit wenigstens einer kovalent gebundenen Säure. Ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung sind die Salze, Solvate und Prodrugs der Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid mit wenigstens einer kovalent gebundenen Säure. Kovalent gebundene Säure im Sinne der Erfindung bedeutet, dass das Derivat von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid wenigstens eine Säure bzw. einen von

- einer Säure abgeleiteten Rest aufweist, der nicht durch ionische Wechselwirkung, insbesondere nicht durch Salzbildung, mit dem N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid verbunden ist. Vorzugsweise umfasst das erfindungsgemäße Derivat
- 5 wenigstens eine Säure bzw. einen von einer Säure abgeleiteten Rest, der durch Veresterung oder Veretherung mit dem N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid verbunden ist.
- 10 Vorzugsweise ist die Säure bzw. der von einer Säure abgeleitete Rest über die 3-Hydroxypyrrolidin-Gruppe des N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamids an das N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid gebunden.
- 15 Besonders bevorzugt sind daher erfindungsgemäße Derivate, bei den die Säure bzw. der von einer Säure abgeleitete Rest durch Veresterung oder Veretherung mit der 3-Hydroxypyrrolidin-Gruppe kovalent an das N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-
- 20 diphenyl-acetamid gebunden ist. N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid weist eine freie Hydroxy-Funktion in der 3-Position der Pyrrolidin-Gruppe auf und ist daher ein Alkohol. Bevorzugt als erfindungsgemäße Derivate sind daher die Ester oder Ether des N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-
- 25 hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamids, und ganz besonders bevorzugt die Ester oder Ether des N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamids mit einer der nachfolgend aufgeführten Säuren.
- 30 Säuren im Sinne dieser Erfindung sind beispielsweise anorganische Säuren, vorzugsweise anorganische Sauerstoffsäuren, wie die Sauerstoffsäuren der Halogene, des Schwefels, des Stickstoffs und des Phosphors,

- besonders bevorzugt Chlorsäure, schweflige Säure, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, salpetrige Säure, Salpetersäure, Phosphorsäuren, bevorzugt Orthophosphorsäure, und organische Säuren, vorzugsweise aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische
- 5 ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, besonders bevorzugt Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure, ganz besonders bevorzugt ein- oder mehrbasige Carbonsäuren und ein- oder
- 10 mehrbasige Hydroxycarbonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Galacturonsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure und Isonicotinsäure.
- 15 Vorzugsweise ist die Säure ausgewählt unter physiologisch verträglichen Säuren, insbesondere unter den physiologisch verträglichen Säuren der vorstehend genannten Säuren.
- 20 Besonders bevorzugt ist die Säure ausgewählt unter Carbonsäuren, Hydroxycarbonsäuren und anorganischen Sauerstoffsäuren, ganz besonders bevorzugt unter Hydroxycarbonsäuren und anorganischen Sauerstoffsäuren.
- 25 Vorzugsweise sind die Carbonsäuren ausgewählt unter ein- oder mehrbasigen Carbonsäuren, bevorzugt ein- oder zweibasigen Carbonsäuren, mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie den Monocarbonsäuren Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Diethylelessigsäure, Pivalinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure und den
- 30 Dicarbonsäuren Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure und Maleinsäure. Bevorzugt als Carbonsäure ist Essigsäure.

Vorzugsweise sind die Hydroxycarbonsäuren ausgewählt unter Mono-
hydroxymonocarbonsäuren, wie Milchsäure, Monohydroxydi- oder
polycarbonsäure, wie Äpfelsäure und Zitronensäure, und Polyhydroxy-
monocarbonsäuren, wie Zuckersäuren, insbesondere Ascorbinsäure,
5 Glucuronsäure und Galacturonsäure.

Vorzugsweise sind die anorganischen Sauerstoffsäuren ausgewählt unter
Schwefelsäure, Orthophosphorsäure und Salpetersäure, bevorzugt
Schwefelsäure und Orthophosphorsäure und insbesondere Schwefel-
10 säure.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Derivate, die wenigstens
eine freie Säuregruppe, das heißt eine zur Salzbildung befähigte oder eine
als Salz vorliegende Säurefunktion, aufweisen.

15 Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft
daher erfindungsgemäße Derivate, worin die Säure ausgewählt ist unter
zweibasigen Carbonsäuren, einbasigen Hydroxycarbonsäuren und
wenigstens zweibasigen anorganischen Sauerstoffsäuren, insbesondere
20 unter den vorstehend als bevorzugt genannten zweibasigen Carbon-
säuren, einbasigen Hydroxycarbonsäuren und wenigstens zweibasigen
anorganischen Sauerstoffsäuren.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung
25 betrifft erfindungsgemäße Derivate, worin die einbasige Hydroxycarbon-
säure unter Zuckersäuren ausgewählt ist und insbesondere Glucuronsäure
ist.

Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden
30 Erfindung betrifft erfindungsgemäße Derivate, worin die zweibasige
anorganische Sauerstoffsäure Schwefelsäure ist.

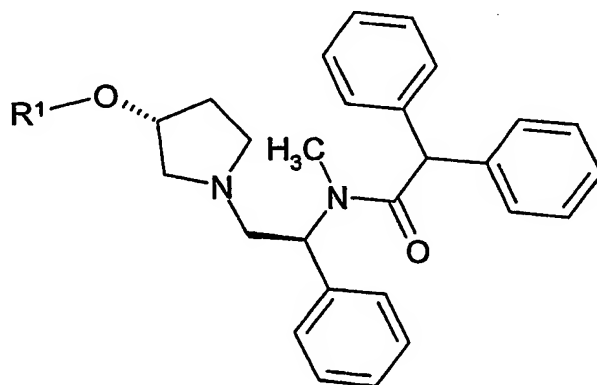
Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft erfindungsgemäße Derivate, worin die Säure ausgewählt ist unter Glucuronsäure und Schwefelsäure.

- 5 Bevorzugt die erfindungsgemäßen Derivate ausgewählt unter den Estern der vorstehend genannten Monocarbonsäuren mit N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid als Alkohol-Komponente, den Estern der vorstehend genannten anorganischen Sauerstoffsäuren mit N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-
10 hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid als Alkohol-Komponente und den Ethern der vorstehend genannten Hydroxycarbonsäuren mit N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid als zweiter Alkohol-Komponente.
- 15 Bei erfindungsgemäßen Estern mehrbasiger Säuren sind in der Regel die Monoester bevorzugt. Bei erfindungsgemäßen Ethern von Polyhydroxycarbonsäuren sind in der Regel die Monoether bevorzugt. In der Regel liegen die erfindungsgemäßen Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid und Hydroxycarbonsäuren im wesentlichen weder als gemischte Ester und Ether einer
20 Hydroxycarbonsäure vor, noch als Gemisch zweier Derivate, worin ein Teil des N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamids mit der Hydroxycarbonsäure in Form eines Ethers verbunden ist und ein Teil N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-
25 hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamids mit der Hydroxycarbonsäure in Form eines Esters verbunden ist.

- Daher sind erfindungsgemäße Derivate besonders bevorzugt, die zu wenigstens 40 Gew.-%, vorzugsweise zu wenigstens 60 Gew.-%, besonders bevorzugt zu wenigstens 70 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt zu wenigstens 80 Gew.-% oder wenigstens 90 Gew.-%, maximal zu 100 Gew.-%, aber in vielen Fällen zu weniger als 100 Gew.-%,
30

beispielsweise zu 60 bis 90 Gew.-%, 70 bis 95 Gew.-%, 80 bis 99.9 Gew.-% oder 90 bis 100 Gew.-%, aus einer einzelnen, definierten Verbindung bestehen, die vorzugsweise nur ein Molekül bzw. eine Einheit von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid als Alkohol-Komponente umfassen und ein Molekül bzw. eine Einheit einer Säure, vorzugsweise einer vorstehend genannten Säure, kovalent gebundenen enthalten.

Beispiele für bevorzugte erfindungsgemäße Derivate sind Verbindungen der Formel I

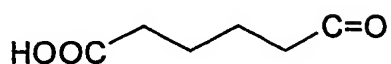
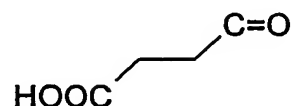
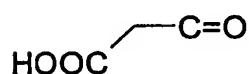
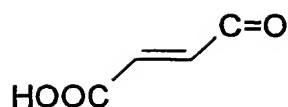
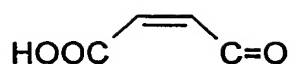


(I)

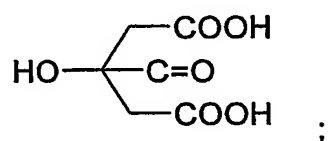
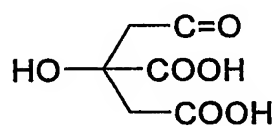
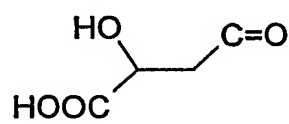
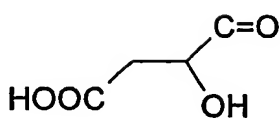
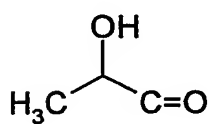
worin R¹ ausgewählt ist unter

- Acylresten mit 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Alkanoyl-Resten mit 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und besonders bevorzugt Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Butyryl, Isobutyryl und Pivaloyl, insbesondere Acetyl;
- Acylresten mit 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die eine Hydroxy-Gruppe und/oder einen oder mehrere Carboxylgruppen aufweisen, und besonders bevorzugt ausgewählt unter

5



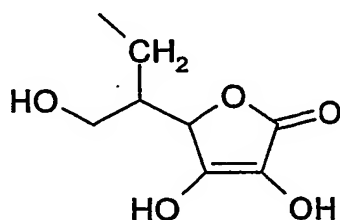
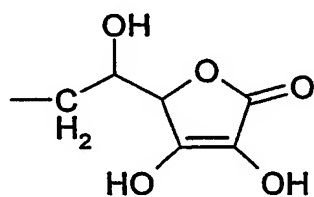
10



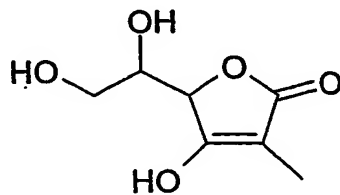
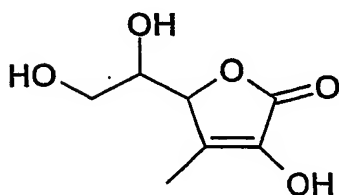
15

c) Alkylresten, die durch Entfernung einer Hydroxygruppe von Polyhydroxymonocarbonsäuren abgeleitet sind, vorzugsweise von Ascorbinsäure, Glucuronsäure und Galacturonsäure, besonders bevorzugt

20

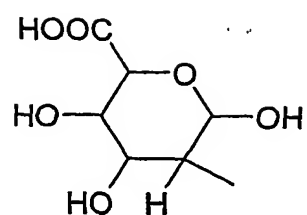
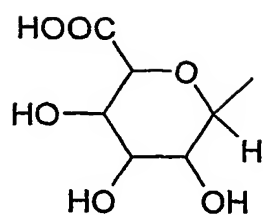


25

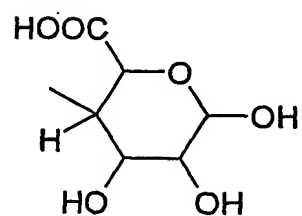
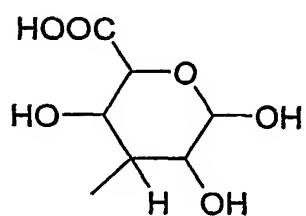


30

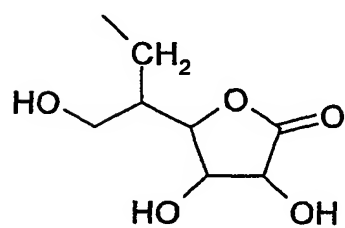
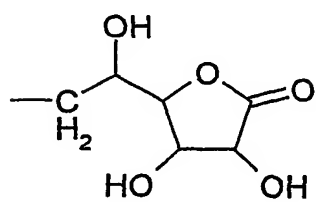
5



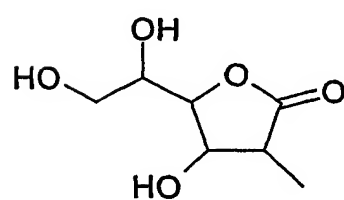
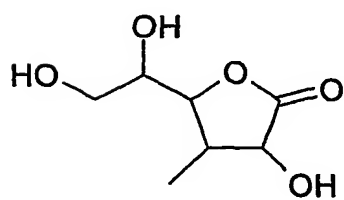
10



15

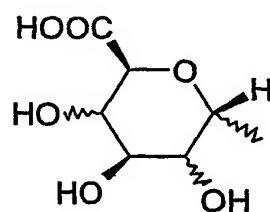
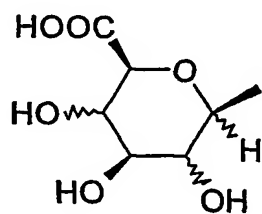


20



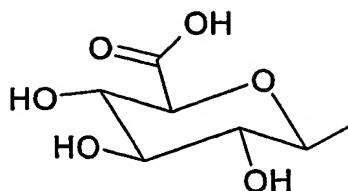
ganz besonders bevorzugt

25



30

und insbesondere



5

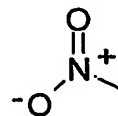
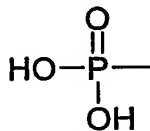
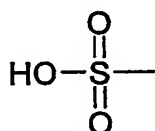
und/oder den offenkettigen Formen davon;

sowie unter

10

- d) Sulfonsäuregruppen, die durch Entfernung einer Hydroxygruppe von Schwefelsäure abgeleitet sind, Phosphonsäuregruppen, die durch Entfernung einer Hydroxygruppe von Orthophosphorsäure abgeleitet sind, und Nitrogruppen, die durch Entfernung einer Hydroxygruppe von Salpetersäure abgeleitet sind, insbesondere

15



20

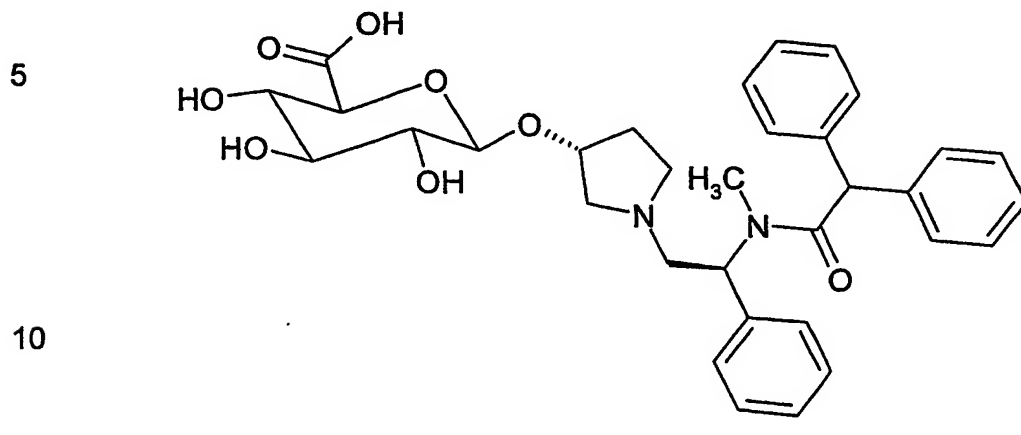
sowie die Salze und Solvate davon.

25

In den unter c) und d) wiedergegebenen Resten R^1 symbolisiert die freie Bindung bzw. der freie Valenzstrich aus Klarheitsgründen vorzugsweise die Stelle, mit der R^1 in der Formel I an das Sauerstoffatom bindet. In denen unter c) wiedergegebenen Resten R^1 symbolisiert der ausgefüllte Keil vorzugsweise eine Bindung, die gegenüber der Papierebene nach oben zeigt. In denen unter c) wiedergegebenen Resten R^1 symbolisiert der schraffierte Keil vorzugsweise eine Bindung, die gegenüber der Papierebene nach unten zeigt.

30

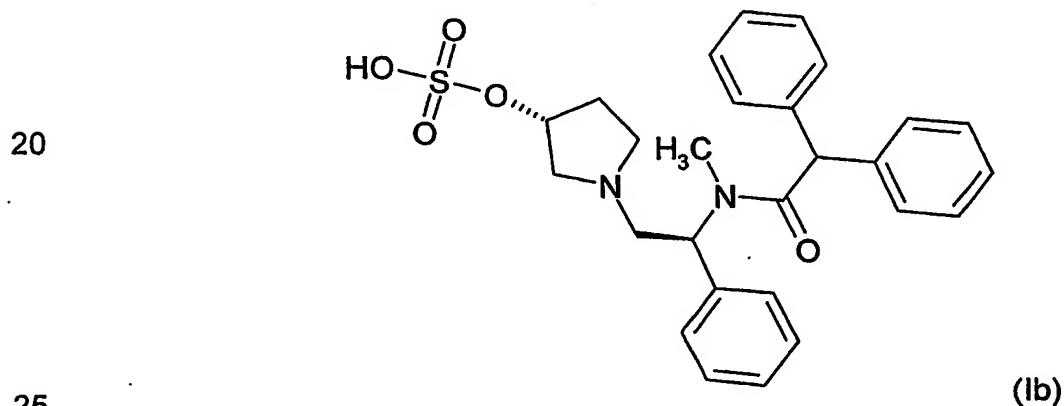
Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Derivate sind ausgewählt unter Verbindungen der Formel Ia



(6-((1S)-1-[(2,2-Diphenyl-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl-ethyl)-(3S)-pyrrolidin-3-yloxy)-D-glucuronsäure)

15

und Verbindungen der Formel Ib

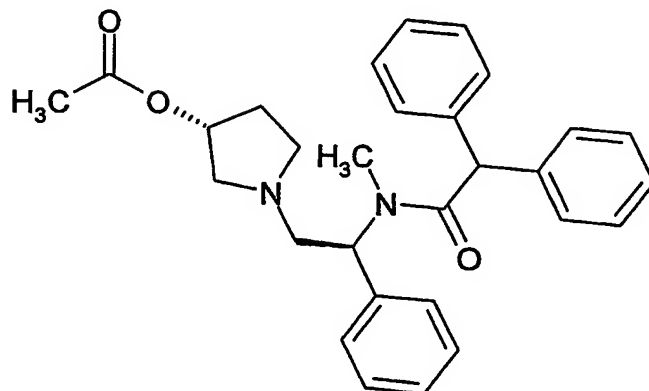


(Schwefelsäuremono-((1S)-1-[(2,2-diphenyl-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl-ethyl)-(3S)-pyrrolidin-3-yl)ester)

sowie den Salzen und Solvaten davon.

30

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ic)



(Ic)

(N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-acetoxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenylacetamid)

sowie die Salze und Solvate davon.

Gegenstand der Erfindung sind auch pharmazeutisch verträgliche Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere Prodrugs bzw. Prodrug-Derivate, Salze und Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere der Verbindungen der Formel I und deren Subformeln.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomere), vorzugsweise die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter Solvaten der erfindungsgemäßen Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die erfindungsgemäßen Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter Prodrugs von erfindungsgemäßen Verbindungen versteht man erfindungsgemäße Derivate, die mit zusätzliche Gruppen abgewandelt sind bzw. zusätzliche Gruppen aufweisen. Bevorzugt sind mit zusätzlichen z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte

5 Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden. Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist. Beispiele für solche Prodrug-Derivate sind die Alkylester

10 von erfindungsgemäßen Derivaten, die wenigstens eine freie Säuregruppe aufweisen, oder die Ester von erfindungsgemäßen Derivaten, die wenigstens eine freie Hydroxy-Gruppe aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen

15 Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereo-isomerer Verbindungen.

20 Unter den pharmazeutisch verträglichen Derivaten sind die Salze und Solvate von erfindungsgemäßen Derivaten, insbesondere den erfindungsgemäßen Derivaten der Formel I, und insbesondere die physiologisch verträglichen Salze und Solvate davon bevorzugt.

25 Ein erfindungsgemäßes Derivat und insbesondere eine Verbindung der Formel I kann durch Einwirkung einer Säure oder einer Base in ein Salz überführt werden. So kann ein erfindungsgemäßes Derivat, insbesondere ein basisches erfindungsgemäßes Derivat, mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch

30 Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel, wie Ethanol, und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch

unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der erfindungsgemäßen Derivate verwendet werden.

Die zur Bildung des Säureadditionssalzes eingesetzte Säure kann gleich oder verschiedenen von der im erfindungsgemäßen Derivate kovalent gebundenen Säure sein, jedoch liegt die zur Bildung des Säureadditionssalzes eingesetzte Säure im Salz (Säureadditionssalz) nicht kovalent gebunden, sondern durch ionische Wechselwirkungen assoziiert vor. Vorzugsweise ist jedoch die im erfindungsgemäßen Derivat kovalent gebundenen Säure von der zur Bildung des Säureadditionssalzes verwendeten Säure verschieden. Sofern ein erfindungsgemäßes Derivat als Salz und insbesondere als physiologisch verträgliches Salz vorliegt, handelt es sich dabei in der Regel um Säureadditionssalz und insbesondere um ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz.

Wenn die im erfindungsgemäßen Derivat kovalent gebundene Säure eine oder mehrere freie Säuregruppen aufweist, kann das erfindungsgemäße Derivat auch ohne Zugabe einer Säure oder Base durch interne Salzbildung als so genanntes inneres Salz in der Salzform vorliegen.

Wenn die im erfindungsgemäßen Derivat kovalent gebundene Säure eine physiologisch verträgliches Säure ist und eine oder mehrere freie Säuregruppen aufweist, kann das erfindungsgemäße Derivat auch ohne Zugabe einer Säure oder Base durch interne Salzbildung als physiologisch verträgliches Salz vorliegen.

Alternativ kann ein erfindungsgemäßes Derivat, insbesondere ein saures erfindungsgemäßes Derivat, mit einer Base in das Baseadditionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen eines erfindungsgemäßen Derivats und einer Base in einem inerten Lösungsmittel, wie Ethanol, und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. Geeignete Basen sind dem Fachmann bekannt. Beispielsweise können erfindungsgemäße Derivate mit Basen, wie Aminen, Alkalimetallhydroxiden, Erdalkalimetallhydroxiden, Alkalimetallcarbonaten und Erdalkalimetallcarbonaten, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat, in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden. Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

Bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Derivate in isolierter und/oder im wesentlichen reiner Form. Im wesentlichen rein bedeutet vorzugsweise, dass die erfindungsgemäßen Derivate in einer Reinheit von größer als 60 Gew.-%, bevorzugt größer als 80 Gew.-%, besonders bevorzugt größer als 90 Gew.-% und insbesondere größer als 95 Gew.-%, wie beispielsweise größer als 97 Gew.-%, größer als 99 Gew.-%, größer als 99,9 Gew.-%, größer als 99,99 Gew.-%, oder eine Reinheit von bis zu 100 Gew.-% aufweisen. Bei Gemischen erfindungsgemäßer Derivate beziehen sich die Reinheitsangaben vorzugsweise auf das jeweilige Derivat und

insbesondere auf die als Hauptbestandteile enthaltenden
erfindungsgemäßen Derivate. Unter Hauptbestandteile in diesem
Zusammenhang werden vorzugsweise die im Gemisch enthaltenen
erfindungsgemäßen Derivate bezeichnet, die im größten Anteil enthalten
5 sind, wobei der Anteil eines Hauptbestandteils am Gemisch vorzugsweise
wenigstens 10 Gew.-%, bevorzugt wenigstens 30 Gew.-%, besonders
bevorzugt wenigstens 60 Gew.-% und insbesondere wenigstens 80 Gew.-%,
aber weniger als 100 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der
enthaltenen erfindungsgemäßen Derivate, beträgt.

10

Die erfindungsgemäßen Derivate und/oder die Salze und Solvate davon
zeigen eine Reihe wertvoller pharmakologischer Eigenschaften. So zeigen
sie vorzugsweise analgetische, neuroprotektive, antiinflammatorische,
antiasthmatische, diuretische, antikonvulsive und/oder antitussive
15 Wirkungen, antagonisieren Hyperalgesie, insbesondere entzündungs-
bedingte Hyperalgesie, schützen vor und eignen sich zur Behandlung von
Schmerzzuständen, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen des
Zentralnervensystems und insbesondere Hypoxie, und zur Behandlung
und Verminderung der Folgeschäden nach Ischämien, wie beispielsweise
20 in der EP-A-0 569 802 beschrieben, auf deren Offenbarung hiermit
ausdrücklich Bezug genommen wird. So haben Versuche gezeigt, dass die
erfindungsgemäßen Verbindungen im "Writhing Test" an Mäusen oder
Ratten wirken (Methode vgl. Siegmund et. al., Proc. Soc. Exp. Biol. 95,
(1957), 729–731). Die analgetische Wirkung als solche lässt sich ferner im
25 "Tail-Flick-Test" an Mäusen oder Ratten nachweisen (Methodik vgl.
d'Amour and Smith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 72, (1941), 74–79), ferner im
"Hot plate test" (vgl. Schmauss und Yaksh, J. Pharmacol. Exp. Ther. 228,
(1984), 1–12 und die dort zitierte Literatur). Besonders starke Wirkungen
sind an Ratten im Modell der Carrageenin-induzierten Hyperalgesie (vgl.
30 Bartoszyk und Wild, Neuroscience Letters 101 (1989) 95) zu beobachten.
Dabei zeigen die Verbindungen keine oder nur geringe Neigung zu
physischer Abhängigkeit. Außerdem wurden durch entsprechende, nach

geläufigen Methoden durchgeführte Versuche die ausgeprägten antiinflammatorischen, diuretischen, antikonvulsiven, neuroprotektiven Wirkungen nachgewiesen. Die erfindungsgemäßen Derivate zeigen eine hohe Affinität in bezug auf das Bindungsverhalten an kappa-Rezeptoren.

5

Ein besonderer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Derivate zur Prophylaxe und/oder Behandlung funktioneller gastrointestinaler Erkrankungen, im Folgenden auch funktionelle Magen-und/oder Darmerkrankungen oder kurz funktionelle Magen-Darmerkrankungen genannt. Die Gruppe der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen ist ausführlich beschrieben und klassifiziert in GUT: Rome II: A Multinational consensus Document on Functional Gastrointestinal Disorders, Supplement II, Vol 45, 1999, auf deren Offenbarung hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird.

15

Vorzugsweise sind die funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen ausgewählt unter funktionellen gastroduodenalen Erkrankungen, darunter bevorzugt funktionelles Erbrechen und besonders bevorzugt Dyspepsien, insbesondere nicht mit einem Ulcus verbundene Dyspepsien; funktionellen Darmerkrankungen, darunter vorzugsweise funktionelle Abdominalschmerzen, bevorzugt funktionelle Blähungen bzw. Flatulenz, besonders bevorzugt funktionelle Obstipation, Konstipation oder Verstopfung, ebenfalls besonders bevorzugt funktionelle Diarrhoe, und insbesondere Reizdarm, irritabler Colon bzw. IBS (Irritable Bowel Syndrome); und chronischen Motilitätsstörungen.

20

25

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Derivate in den genannten Indikationen bzw. Krankheitsbildern kann mit gängigen, aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren oder dazu analogen Verfahren nachgewiesen werden. Die Indikationen und Verfahren zum Nachweis der Wirksamkeit in diesen Indikationen sind beispielsweise beschrieben in N. J. Talley, V. Stanghellini, R. C. Heading, K. L. Koch, J. R. Malagelada, G.

30

5 N. J. Tytgat; Gut 1999; 45 (Suppl 2): II37-II42; W. G. Thompson, G. F. Longstreth, D. A. Drossman, K. W. Heaton, E. J. Irvine, S. A. Müller-Lissner; Gut 1999; 45 (Suppl 2): II43-II47; S. J. O. Veldhuyzen van Zanten, N. J. Talley, P. Bytzer, K. B. Klein, P. J. Whorwell, A. R. Zinsmeister; Gut
10 1999; 45 (Suppl 2): II69-II77; M. Dapoigny, M. Homerin, B. Scherrer, B. Fraitag; Gut (34, Suppl. 3, S30, 1993); J.-L. Abitbol, B. Scherrer, C. de Meynard, G. Meric, B. Fraitag, Gut (39, Suppl. 3, A229-A230, 1996); and N. J. Talley, S. V. Van Zanten, L. R. Saez, G. Dukes, T. Perschy, M. Heath, C. Kleoudis, A. W. Mangel; Alimentary Pharmacology and
15 Therapeutics 15: 4, 525-537; auf deren Offenbarung im vollen Umfang Bezug genommen wird.

15 Daher betrifft die vorliegende Erfindung auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Diagnose, Prophylaxe und/oder Behandlung funktioneller gastrointestinaler Erkrankungen.

20 Daher betrifft die vorliegende Erfindung bevorzugt auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Diagnose, Prophylaxe und/oder Behandlung funktioneller gastrointestinaler Erkrankungen.

25 Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Derivate, im Gegensatz zu anderen Verbindungen mit ähnlichem Wirkungsspektrum, besonders geeignet für die Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen und zur Verwendung in pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen, da sie neben der analgetischen und antiinflammatorischen Wirkung geeignet sind, durch die Erkrankung hervorgerufene Störungen der Darmmotorik zu normalisieren.

30 Insbesondere sind sie geeignet, die Darmbewegungen wieder in Gang zu bringen, wenn durch die entzündliche Darmerkrankung ein Darmverschluss droht oder bereits eingetreten ist. Auch kann diese Wirkung zur

Behandlung eines postoperativen Ileus und der damit verbundenen Schmerzen eingesetzt werden. Entzündliche Darmerkrankungen führen häufig zu Dickdarmschmerzen, Verdauungsstörungen und im schlimmsten Fall zu einem Darmverschluss. Insbesondere letzterer ist oft mit

5 kolikartigen Schmerzen infolge eines heftigen Kontraktionsreizes, Stuhl- und Windverhalten, Erbrechen und, mit zunehmender Dauer des Zustandes, Dehydratation, Abwehrspannung des Abdomens und schliesslich einem Schock verbunden. Zur Behandlung und Linderung der vorgenannten Erkrankungen bzw. Symptome können die erfindungs-

10 gemäßen Derivate vorteilhaft eingesetzt werden. Insbesondere lindern Sie bei entzündlichen Darmerkrankungen die damit verbundenen Schmerzen und können im akuten Fall eines durch die entzündliche Darmerkrankung drohenden bzw. hervorgerufenen Darmverschlusses die Motorik des Darms wieder normalisieren oder wieder in Gang setzen, ohne spürbare

15 Nebenwirkungen hervorzurufen, wie beispielsweise in der EP-A-0 752 246 beschrieben, auf deren Offenbarung hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird.

Daher ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur

20 Behandlung und/oder Prophylaxe von entzündlichen Darmerkrankungen und insbesondere die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder der Prophylaxe von entzündlichen Darmerkrankungen ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung.

25 Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Diagnose, Prophylaxe und/oder Behandlung der Neuropathie, der damit verbundenen klinischen Bilder und Symptomen sowie der damit

30 verwandten Krankheiten.

Neuropathie, oder periphere Neuropathie, ist ein allgemein bekannter Begriff betreffend Erkrankungen der peripheren Nerven, üblicherweise eine Nervenschädigung.

5 Das periphere Nervensystem besteht aus Nerven, die aus dem Rückenmark in alle Teile des Körpers verzweigen. Eine Nervenschädigung, die in nur einem Teil des Körpers auftritt, bezeichnet man als Mononeuropathie, eine Nervenschädigung in mehreren Bereichen als Polyneuropathie. Mit Radikulitis bezeichnet man eine Neuropathie,
10 welche die Nervenwurzeln betrifft. Wenn die Krankheit symmetrisch auf beiden Seiten des Körpers auftritt, bezeichnet man den Zustand als symmetrische Neuropathie. Eine periphere Neuropathie kann als Folge von Diabetes, Vitaminmangel, HIV, Krebs, Viruserkrankungen, Alkoholmissbrauch oder als Nebenwirkung von Pharmazeutika auftreten.
15 Sie kann daher auch nach der Ursache kategorisiert werden, wie beispielsweise als diabetische Neuropathie, ernährungsbedingte Neuropathie oder alkohol-induzierte Neuropathie. Wenn eine Ursache nicht bestimmt werden kann, nennt man den Zustand idiopathische Neuropathie. Periphere Neuropathien sind weit verbreitet, stören oft das
20 Allgemeinbefinden des Betroffenen erheblich und führen nicht selten zu Behinderungen. Die Ätiologie, das Krankheitsbild, das Auftreten und/oder die Wechselwirkungen mit anderen Krankheiten sind in der Literatur ausführlich diskutiert worden, z. B. in Boulton, Diabetes Metab 1998; 24 (Suppl 3): 55-65; Illa, Eur Neurol 1999; 41 (Suppl 1): 3-7; Lagueny, Rev
25 Prat 2000; 50: 731-735; Peltier and Russell, Curr Opin Neurol 2002; 15: 633-638; Simpson, J Neurovirol 2002; 8 (Suppl 2): 33-41; Sweeney, Clin J Oncol Nurs 2002; 6: 163-166; und Wulff und Simpson, Semin Neurol 1999; 19: 157-164). Auf die Offenbarung der genannten Publikationen und der darin zitierten Referenzen wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

30

Die am meisten verbreitete Komplikation des Diabetes ist eine Neuropathie. Es wird geschätzt, dass bis zu 60 Prozent der Diabetes-

Patienten als Folge des Diabetes eine Neuropathie entwickeln. Die Neuropathie ist typischerweise mit einer breiten Vielfalt an Symptomen verbunden, unter anderem Taubheitsgefühlen oder Kribbeln, sehr unangenehmen Stichen (pins and needles sensation), dem Gefühl, man bekäme eine Serie von elektrischen Reizen, und Schmerzen verschiedener Art und Stärke. Diese Symptome können einzeln oder in Kombination auftreten.

Die Symptome der diabetischen Neuropathie und insbesondere der damit verbundene Schmerz betrifft meistens die Füße und die Knöchel sowie zu einem geringeren Anteil die Beine oberhalb der Knie und die Arme. Eine unzureichende Einstellung des Blutzuckerspiegels führt regelmäßig zu einer Nervenschädigung, welche wiederum mit ziemlicher Sicherheit zur Entwicklung des Krankheitsbilds einer diabetischen Neuropathie führt. Für die diabetische Neuropathie ist der Auslöser bekannt, nämlich Diabetes mellitus, und man geht davon aus, dass er mit einer unzureichenden Einstellung des Blutzuckerspiegels und der damit einhergehenden Hyperglykämie zusammenhängt. Je höher der Blutzuckerspiegel ist und je länger er oberhalb der Norm bleibt, umso schwerer wird im Regelfall die Krankheit sein. Der exakte Mechanismus, wie erhöhte Blutzuckerwerte zu einer Nervenschädigung führen, ist noch zu erforschen; andere Faktoren, wie beispielsweise Anomalien der Nerven-Wachstumsfaktoren oder der Einfluss von kardiovaskulären Erkrankungen (Ischämien, Hypoxien) sind ebenfalls als wichtige, zur Entwicklung einer diabetischen Neuropathie beitragende Faktoren postuliert worden (siehe beispielsweise Jude und Boulton, Diabetes Reviews 1999; 7: 395-410; Dworkin, Clin J Pain 2002; 18: 343-349; Simmons and Feldman, Curr Opin Neurol 2002; 15: 595-603; Barbano et al., Curr Pain Headache Rep 2003; 7: 169-177; Spruce et al., Diabet Med 2003; 20: 88-98).

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Derivate erfolgreich in der Diagnose, Prophylaxe und/oder Behandlung

von Neuropathie, den damit verbundenen Krankheitsbildern und Symptomen sowie verwandten Krankheiten eingesetzt werden kann.

5 Darüber hinaus beschleunigen die erfindungsgemäßen Derivate wie hierin beschrieben vorzugsweise die Nervenregeneration und beschleunigen oder induzieren daher besonders bevorzugt die Heilung der hierin beschriebenen pathologischen Zustände oder Krankheiten, wie beispielsweise eine teilweise oder vollständige Ausheilung der Neuropathie. Darüber hinaus zeigen die erfindungsgemäßen Derivate wie
10 hierin beschrieben vorzugsweise weniger Nebenwirkungen als die Pharmazeutika des Standes der Technik.

Daher ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Diagnose, Prophylaxe und/oder
15 Behandlung von Neuropathien, der damit verbundenen Krankheitsbilder und Symptome sowie verwandten Krankheiten ebenfalls bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Im Sinne der Erfindung ist die Neuropathie vorzugsweise ausgewählt unter
20 Diabetes-induzierter Neuropathie, ernährungsbedingter Neuropathie, Vitaminmangel-induzierter Neuropathie, HIV-induzierter Neuropathie, Krebs-induzierter Neuropathie, Virus-induzierten Neuropathien, Alkoholmissbrauch-induzierter Neuropathie und Arzneimittel-induzierter Neuropathie, besonders bevorzugt Diabetes-induzierter Neuropathie, ernährungsbedingter Neuropathie und Alkoholmissbrauch-induzierter
25 Neuropathie, und insbesondere Diabetes-induzierten Neuropathien.

Die erfindungsgemäßen Derivate zeigen außerdem eine hohe Wirksamkeit bei Neuropathien anderer Ätiologie, und verwandten Erkrankungen,
30 Krankheitsbildern oder Indikationen, wie beispielsweise Neuralgien nach Herpes-Infektionen, Chemotherapie-induzierte Neuropathie, Vulvovaginitis; und/oder Lupus erythematodes. Die Aktivität oder Wirksamkeit der

erfindungsgemäßen Derivate in der Prophylaxe und/oder Behandlung der genannten Erkrankungen kann nach aus dem Stand der Technik bekannten Methoden oder in Analogie dazu gezeigt werden, beispielsweise wie beschrieben in Backonja und Glanzman, Clin Ther 2003; 25: 81-104; Bates und Timmins, Int J STD AIDS 2002; 13: 210-212; Carrazana und Mikoshiba, J Pain Symptom Manage 2003; 25(5 Suppl): S31-35; Harel et al., Pediatr Neurol 2002; 27: 53-56; Jensen, Eur J Pain 2002; 6 (Suppl A): 61-68; LaSpina et al. Eur J Neurol 2001; 8: 71-75; Lersch et al., Clin Colorectal Cancer 2002; 2: 54-58; und/oder Mellegers et al., Clin J Pain 2001; 17: 284-295), oder in analoger Weise dazu. Auf die Offenbarung der genannten Publikationen und der darin zitierten Referenzen wird ausdrücklich Bezug genommen.

Die Aktivität oder Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Derivate kann nach aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren oder Methoden, oder in analoger Weise dazu, ermittelt werden. Geeignete Verfahren umfassen experimentelle nicht-klinische Verfahren, wie beispielsweise in vitro Assays, in vivo Assays, zelluläre Assays und Tiermodelle, und klinische Methoden oder klinische Studien, sind aber nicht beschränkt darauf.

Geeignete Verfahren sind beispielsweise beschrieben in in Field et al., Pain 1999; 80: 391-398; Miki et al., Eur J Pharmacol 2001; 430: 229-234; Wallin et al., Eur J Pain 2002; 6: 261-272; Backonja, Epilepsia 1999; 40 (suppl 6): S57-59; Gorson et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 251-252; Dallochio et al., J Pain Symptom Manage 2000; 20: 280-285; Hemstreet und Lapointe, Clin Ther 2001; 23: 520-531; Brooks-Rock, Nurse Pract 2001; 26: 59-61; Backonja und Glanzman, Clin Ther 2003; 25: 81-104; Kaul et al., Arch Int Pharmacodyn Ther 1978; 234: 139-44; und Calcutt et al., Anesthesiology 2000; 93:1271-1278). Auf die Offenbarung der genannten Publikationen und der darin zitierten Referenzen wird ausdrücklich Bezug genommen.

Zum Beispiel wird der Streptozotozin-induzierte Diabetes an der Ratte als geeignetes Tiermodell für das Studium des Diabetes Typ 1 (Insulinabhängiger Diabetes) und/oder der Folgeerkrankungen und der dazugehörenden Symptome, insbesondere der hierin beschriebenen Folgeerkrankungen und der dazugehörenden Symptome, angesehen (siehe beispielsweise: Kaul et al., Arch Int Pharmacodyn Ther 1978; 234: 139-44; Calcutt et al., Anesthesiology 2000; 93:1271-1278). In diesem Modell führt bereits der Streptozotin-induzierte Kurzzeit-Diabetes bei Ratten zu sensorischen Störungen, von thermischer Hypoalgesie bis zu übersteigerten Verhaltensantworten auf andere sensorische Stimuli. Eine Fehlernährung kann die sensorischen Nervenstörungen während des Diabetes verstärken.

Im Zusammenhang mit der Diagnose, Prophylaxe und/oder Behandlung der Neuropathie, der damit verbundenen klinischen Bilder und Symptome sowie der damit verwandten Krankheiten und insbesondere der Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anwendung in der Diagnose, Prophylaxe und/oder Behandlung der Neuropathie, der damit verbundenen klinischen Bilder und Symptome sowie der damit verwandten Krankheiten wird auf die europäische Patentanmeldung des gleichen Anmelders vom 30.10.2003 mit der Europäischen Anmeldenummer EP 03024781.1 und deren Internationale bzw. Europäische Folgeanmeldungen verwiesen, auf deren Offenbarung hiermit in vollem Umfang Bezug genommen wird.

Ferner eignen sich die erfindungsgemäßen Derivate zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzen und Schmerzüberempfindlichkeiten, insbesondere solchen, die bei Rückenleiden, Brandverletzungen, Sonnenbrand und rheumatischen Erkrankungen auftreten, sowie den dabei auftretenden entzündlichen Reaktionen. Insbesondere lassen sich bei diesen Indikationen durch die Verabreichung von geeigneten pharmazeutischen Zubereitungen, die die erfindungsgemäßen Derivate enthalten,

neben den eigentlichen Schmerzen und Schmerzüberempfindlichkeitsreaktionen entzündliche Vorgänge mit beeinflussen. Auch lässt sich der bei schwersten Verbrennungen auftretende reflektorische Ileus verhindern bzw. behandeln. Die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Erkrankungen und/oder Symptome ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Ferner wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Derivate eine vorteilhafte Wirkung bei der Behandlung von Allergien, insbesondere Sonnenallergien hinweisen, da unter Einfluss der erfindungsgemäßen Derivate allergische Hautreaktionen schnell abklingen und der damit verbundene Juckreiz schnell nachlässt. Gleichmaßen wurden positive Ergebnisse bei der Behandlung von Neurodermitis und insbesondere Pruritus (Juckreiz, englisch: Itching) beobachtet. Insbesondere lässt bei diesen Erkrankungen unter Einwirkung der erfindungsgemäßen Derivate der Juckreiz der Haut nach und durch die Erkrankung auftretende oder geförderte entzündliche Reaktionen der Haut werden günstig beeinflusst. Die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Erkrankungen und/oder Symptome ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Besonders bevorzugt ist daher die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Neurodermitis, Juckreiz und insbesondere Pruritus, und insbesondere die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Neurodermitis, Juckreiz und insbesondere Pruritus. Auch in diesem Zusammenhang wird auf die Offenbarung der EP-A 0 752 246 ausdrücklich Bezug genommen.

Ferner eignen sich die erfindungsgemäßen Derivate zur Behandlung von postoperativen Schmerzen und Schmerzüberempfindlichkeitsreaktionen, sowie des häufig nach Abdominaloperationen auftretenden Ileus. Die

Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Behandlung und/oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der vorstehend genannten Erkrankungen und/oder Symptome ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

5

Die erfindungsgemäßen Derivate sind ferner zur Behandlung und/oder Prophylaxe von nicht entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, bevorzugt nicht-entzündlichen Darmerkrankungen und insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe des Reizdarms, auch Irritable Bowel Syndrom (IBS) genannt, einsetzbar und wirksam, da sie die gleichzeitig die mit dieser Erkrankung verbundenen Schmerzen lindern und die Erkrankung heilen können. Vorteilhaft ist dabei, dass die erfindungsgemäßen Derivate auf eine normale Darmperistaltik keine Auswirkungen haben, jedoch die Ausheilung des Irritable Bowel Syndroms mitbewirken. Somit können die erfindungsgemäßen Derivate vorteilhaft zur Prophylaxe von Reizdarm eingesetzt werden. Die Erfindungsgemäßen Derivate und insbesondere die Derivate der Formel I sind im Gegensatz zu anderen Verbindungen mit ähnlichem Wirkungsspektrum besonders geeignet für die Verwendung in pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung des Reizdarms, da sie neben der analgetischen und antiinflammatorischen Wirkung geeignet sind, durch die Erkrankung hervorgerufene Störungen der Darmmotorik zu normalisieren. In diesem Zusammenhang wird auf die DE 198 49 650 verwiesen, auf deren Offenbarung hiermit in vollem Umfang Bezug genommen wird. Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Derivate in diesen Indikationen kann nach aus dem Stand der Technik bekannten Methoden nachgewiesen werden, z. B. wie in Delgado-Aros et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 284: G558-G566, 2003, oder in Analogie dazu.

30 Daher ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Behandlung und/oder Prophylaxe von nicht entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, bevorzugt nicht-entzündlichen

Darmerkrankungen und besonders bevorzugt Reizdarm, ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung. Die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von nicht entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, bevorzugt nicht-entzündlichen Darmerkrankungen und besonders bevorzugt Reizdarm, ist daher ein besonders bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Derivate zeigen darüber hinaus bei Verabreichung an Patienten wenigstens eine der folgenden vorteilhaften Eigenschaften:

- die erfindungsgemäßen Derivate sind effektiv als Modulatoren des Tonus des Gastrointestinaltrakts; insbesondere sind sie geeignet, um eine Relaxation oder Aktivierung des Tonus des Gastrointestinaltrakts zu bewirken; im allgemeinen ist die modulierende Wirkung der erfindungsgemäßen Derivate dosisabhängig;
- die erfindungsgemäßen Derivate sind geeignet, das Sättigungsgefühl und/oder die so genannten postprandialen Symptome, z. B. die Menge und/oder Stärke der Blähungen, das Völlegefühl, die Übelkeit und/oder die Schmerzen nach der Nahrungsaufnahme, zu beeinflussen;
- die Auswirkungen der erfindungsgemäßen Derivate auf die Sättigung und/oder die postprandialen Symptome ist vorzugsweise Dosisabhängig; im allgemeinen führen geringe Dosen zu einer Abnahme der Symptome, während höhere Dosen zu einer Zunahme der Symptome führen können;
- die erfindungsgemäßen Derivate können das Volumen, insbesondere das Aufnahmevolumen, und/oder die Verträglichkeit, z. B. gegenüber mechanischen Reizen, des Gastrointestinaltraktes und insbesondere des Colons beeinflussen; beispielsweise kann das Volumen durch die Verabreichung niedrigerer bis mittlerer

Dosen deutlich gesteigert werden im Vergleich zu dem Zustand ohne Verabreichung eines erfindungsgemäßen Derivats;

- im allgemeinen zeigt die Verabreichung der erfindungsgemäßen Derivate keine oder geringe negative Auswirkungen auf funktionale Parameter des Gastrointestinaltrakts, wie beispielsweise die Durchgangszeit durch den Gastrointestinaltrakt, die gastrische Entleerung, die intestinale und die colonische Entleerung; dieser Effekt ist vorzugsweise nicht oder nur wenig Dosisabhängig; somit zeigt die Verabreichung der erfindungsgemäßen Derivate geringe Auswirkungen auf die natürliche Funktion des Gastrointestinal Trakts und somit eine geringe Tendenz zu unerwünschten Nebenwirkungen;
- vorzugsweise führt die Verabreichung der erfindungsgemäßen Derivate in höheren Dosen zu einer Zunahme/Verstärkung der Symptome betreffend das Völlegefühl; beispielsweise haben Patienten früher das Gefühl der Magenvölle, obwohl sie wenig Nahrung zu sich genommen haben und essen daher weniger; somit können die erfindungsgemäßen Derivate zur Korrektur des fehlenden Völlegefühls bei Obese-Patienten und daher zur Behandlung von Obesität eingesetzt werden;
- Die erfindungsgemäßen Derivate sind ferner zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Essstörungen und/oder Verdauungsstörungen, insbesondere psychogenen Essstörungen und/oder psychogenen Verdauungsstörungen, einsetzbar und wirksam, da sie geeignet sind, den Tonus des Gastrointestinaltraktes vorteilhaft zu beeinflussen oder zu modulieren.

Die erfindungsgemäßen Derivate eignen sich daher zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Ess- und Verdauungsstörungen, insbesondere psychogenen Ess- und Verdauungsstörungen, wie pathologisch veränderter Appetit, insbesondere Appetitverlust oder verringerter Appetit,

5 wie er beispielsweise bei der Schwangerschaft, bei Krebs, bei Infektionskrankheiten, z. B. Grippe oder HIV, als postoperative Nebenwirkung, als Folge von Katabolismus, Kachexie, Anorexie, insbesondere Anorexia nervosa, Dysorexie, Dysponderosis, Adipositas Polyamin, Obesität, Gastroparese, insbesondere neurogene Gastroparese, diabetische Gastroparese, myogen der Gastroparese oder durch Drogen induzierte Gastroparese, Gastroatonie, Gastroparese Lösungen oder Enteroparese, insbesondere nach gastrointestinalen Operationen, und Stenosen des Gastrointestinaltrakts, insbesondere Stenosen des Pylorus.

10 Ferner eignen sich die erfindungsgemäßen Derivate zur Verabreichung als Appetitzügler, einzelnen oder in Kombination mit anderen Appetitzüglern, vorzugsweise mit einem oder mehreren Sympathomimetika. Geeignete weitere Appetitzügler oder Sympathomimetika sind dem Fachmann bekannt. Geeignet als Appetitzügler oder Sympathomimetika sind 15 insbesondere Phenylpropanolamin, Cathin, Sibutramin, Amfepramon, Ephedrin und Norpseudoephedrin. In diesem Zusammenhang wird auf die EP 0 201 1047.4 verwiesen, auf deren Offenbarung hiermit in vollem Umfang Bezug genommen wird.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verabreichung zusammen mit den erfindungsgemäßen Derivaten verschiedenen Appetitzüglern. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist 25 daher auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Kombinationsarzneimittels, enthaltend wenigstens einen weiteren Appetitzügler.

30 Die Dosisabhängigkeit der vorteilhaften Effekte der erfindungsgemäßen Derivate auf den Gastrointestinaltrakt kann nach üblichen Methoden einfach bestimmt werden, beispielsweise wie in der EP 02011047.4 beschrieben, oder in Analogie dazu. Niedrigere Dosen (in mg Wirkstoff,

berechnet als Asimadolin, pro kg Körpergewicht) im Sinne dieser Erfindung liegen vorzugsweise im Bereich von 0.001 bis 0.5 mg/kg täglich, besonders bevorzugt von 0.01 bis 1.0 mg/kg täglich und insbesondere von 0.1 bis 2.0 mg/kg täglich, beispielsweise bei etwa 0.3 mg/kg täglich, etwa
5 0.75 mg/kg täglich oder etwa 1.0 mg/kg täglich, wohingegen höhere Dosen im Sinne der Erfindung in der Regel oberhalb von 2.0 mg/kg täglich und vorzugsweise im Bereich von 2.25 bis 5mg/kg täglich und insbesondere im Bereich von 2.5 mg/kg bis 10 mg/kg täglich liegen, z. B. bei etwa 3 mg/kg täglich, etwa 5 mg/kg täglich oder etwa 8 mg/kg täglich.

10

Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass die erfindungsgemäßen Derivate vorteilhaft zur Behandlung von Augenschmerzen, insbesondere zur topischen Behandlung von Augenschmerzen, eingesetzt werden kann, unabhängig von der Genese der Augenschmerzen. Besonders vorteilhaft
15 können die erfindungsgemäßen Derivate zur topischen Behandlung von postoperativen Augenschmerzen eingesetzt werden, wie sie beispielsweise nach Operationen mittels Lasern und insbesondere nach so genannten PRK-Operationen auftreten können. Dabei steht PRK für fotorefraktive Keratotomie.

20

Ferner gibt es Hinweise darauf, dass die erfindungsgemäßen Derivate vorteilhaft zur Behandlung von Ohrenschmerzen, insbesondere zur topischen oder intranasalen Behandlung von Ohrenschmerzen, eingesetzt werden kann, unabhängig von der Genese der Ohrenschmerzen.
25 Besonders vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Derivate zur Behandlung von Ohrenschmerzen eingesetzt werden, wie sie beispielsweise bei Otitis, Infektionen, Entzündungen, insbesondere Mittelohrentzündung, Ödemen, Unfalltraumata, Operationen und postoperativ auftreten können.

30

Vorzugsweise können die erfindungsgemäßen Derivate vorteilhaft zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Dyspepsien, insbesondere von nicht

mit einem Ulcus verbundenen Dyspepsien (Non-Ulcer Dyspepsia oder NUD), eingesetzt werden.

5 Vorzugsweise können die erfindungsgemäßen Derivate ferner vorteilhaft zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Neuropathien, insbesondere diabetischen Neuropathien (Diabetic Neuropathy), eingesetzt werden.

10 Krankheiten oder Indikationen im Sinne der Erfindung sind daher vorzugsweise ausgewählt unter Schmerzen, Schmerzzuständen, Ohrenschmerzen, Augenschmerzen, Entzündungen, Ileus, entzündlichen Darmerkrankungen, Reizdarm, Reizblase, Dyspepsie, Neuropathie, Adipositas, Bulimie, Fettsucht, Kachexie, Anorexie, Dysorexie, Dysponderosis, Gastroparese und Stenosen des Gastrointestinaltraktes.

15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung eines erfindungsgemäßen Derivats und/oder eines Salzes oder Solvates davon, zur Prävention und/oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere einer oder mehrerer der hierin genannten Krankheiten oder Indikationen.

20 Bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung eines erfindungsgemäßen Derivats und/oder eines Salzes oder Solvates davon, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere einer oder mehrerer der hierin genannten Krankheiten oder Indikationen.

25 Als besonders vorteilhaft hat sich außerdem bei den erfindungsgemäßen Derivaten erwiesen, dass sie trotz ihres wie vorstehend beschrieben vorteilhaft modifizierten Eigenschaftsprofils offenbar die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können und daher kein Abhängigkeitspotential aufweisen. Auch wurden bisher keine Wirkungen gefunden, die die
30 Nutzung der vorteilhaften Wirkungen für die beanspruchten Indikationen in irgendeiner Weise einschränken würden. Dies ist insbesondere deshalb

überraschend, da die erfindungsgemäßen Derivate in der Regel eine höhere, bevorzugt sogar eine stark erhöhte Polarität und/oder Hydrophilie aufweisen, welche die Fähigkeit zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke regelmäßig stark erhöht.

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

10

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch eine pharmazeutische Zubereitung, die wenigstens eins der erfindungsgemäßen Derivate und/oder ein Solvat oder Salz davon enthält. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen, bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zubereitung,

15

wenigstens 0,001 Gew.-%, besonders bevorzugt wenigstens 0,01 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt wenigstens 0,1 Gew.-% und insbesondere wenigstens 1,0 Gew.-% wenigstens eines erfindungsgemäßen Derivats und/oder eines Solvates oder Salzes davon. In der Regel enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen höchstens 100 Gew.-% und

20

vorzugsweise höchstens 98 Gew.-% oder höchstens 95 Gew.-% an erfindungsgemäßen Derivaten. In der Regel enthalten die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen wenigstens 5 Gew.-%, beispielsweise wenigstens 15 Gew.-% oder wenigstens 30 Gew.-% weitere, von den erfindungsgemäßen Derivaten und den Salzen und

25

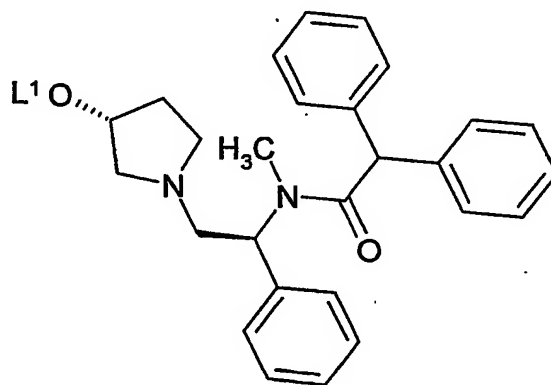
Solvaten davon verschiedene Komponenten, vorzugsweise ausgewählt unter weiteren Wirkstoffen und den von Wirkstoffen verschiedenen üblichen Bestandteilen, die pharmazeutische Zubereitungen in der Regel umfassen. Beispiele für solche weiteren, von Wirkstoffen verschiedenen Komponenten sind hierin beschrieben. Beispiele für solche weitere, von den erfindungsgemäßen Derivaten und den Salzen und Solvaten davon verschiedene Wirkstoffe sind hierin beschrieben.

30

Die erfindungsgemäßen Derivate werden vorzugsweise ganz oder teilweise nach konventionellen chemischen Syntheseverfahren, biotechnologischen Verfahren oder gentechnischen Verfahren hergestellt. Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Derivate wird vorzugsweise wenigstens die kovalente Bindung zwischen dem N-methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl]-2,2-diphenylacetamid und der kovalent gebundenen Säure mittels konventioneller chemischer Syntheseverfahren durchgeführt. Ein geeignetes konventionelles chemisches Syntheseverfahren wird nachstehend beschrieben.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Derivate sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II



II

worin

L¹ H oder ein Metallion bedeutet;

b) mit einer Verbindung der Formel III,

R¹-L²

III

worin

5 L^2 für eine Abgangsgruppe, vorzugsweise ausgewählt unter Cl, Br, I, OH, SR^3 , einer reaktionsfähig veresterten OH-Gruppe, einer Imidazolid-Gruppe, einer Carboxylat-Gruppe und einer Diazoniumgruppe, steht, R^3 Alkyl, Aralkyl oder Aryl bedeutet, und R^1 die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebene Bedeutungen hat, oder, wenn

10 R^1 zusätzlich zu der Gruppe L^2 eine oder mehrere funktionelle Gruppen, vorzugsweise eine oder mehrere funktionelle Gruppen, ausgewählt unter Hydroxygruppen und Carboxylgruppen, aufweist,

15 ein ganz oder teilweise mit Schutzgruppen versehenes Derivat von R^1 umgesetzt,

15

c) gegebenenfalls eine oder mehrere Schutzgruppen von R^1 abspaltet, sofern das Produkt der Umsetzung von a) und b) eine oder mehrere der Schutzgruppen umfasst; gegebenenfalls die Verbindung der Formel I isoliert,

20

d) die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder einer Base in eines ihrer Salze überführt und gegebenenfalls das Salz isoliert.

25

In den Verbindungen der Formel II bedeutet L^1 vorzugsweise H oder ein Metallion. Geeignete Metallionen sind insbesondere Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder Aluminium-Ionen. Bevorzugt als Metallionen sind Alkalimetallionen, insbesondere Li, Na oder K. Besonders bevorzugt steht L^1 für H.

30

In den Verbindungen der Formel III ist R^1 vorzugsweise ausgewählt unter

- a) Acylresten wie vorstehend für die Verbindungen der Formel I beschrieben
- b) Acylresten, die eine Hydroxy-Gruppe und/oder einen oder mehrere Carboxylgruppen aufweisen wie vorstehend für die Verbindungen der Formel I beschrieben,
- c) Alkylresten, die wie vorstehend für die Verbindungen der Formel I beschrieben von Polyhydroxymonocarbonsäuren abgeleitet sind, und
- d) wie vorstehend für die Verbindungen der Formel I beschriebenen Sulfonsäuregruppen, Phosphonsäuregruppen und Nitrogruppen.

10

In den Verbindungen der Formel III steht L^2 für eine geeignete Abgangsgruppe. Geeignete Abgangsgruppen sind dem Fachmann bekannt, z. B. aus Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart. Beispiele für geeignete Abgangsgruppen sind neben den Halogeniden F, Cl, Br und I und reaktionsfähig veresterten OH-Gruppen vor allen Dingen Imidazolide, von Säureanhydriden abgeleitete Säure-Anionen, wie sie beispielsweise entstehen, wenn als Verbindung der Formel III ein gemischtes bzw. unsymmetrisches oder ein symmetrisches Säureanhydrid eingesetzt wird, und Diazonium-Gruppen, wie sie beispielsweise durch Diazotierung von Aminen nach üblichen Methoden erhalten werden können.

15

20

25

Reaktionsfähig veresterte OH-Gruppen im Sinne der Erfindung sind vorzugsweise Alkylsulfonyloxy-Gruppen mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy-Gruppen mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

30

In vielen Fällen setzt man im erfindungsgemäßen Verfahren vorteilhaft als Verbindung der Formel III ein Säurehalogenid ein, vorzugsweise ein Säurehalogenid, dass von vorstehend genannten Säuren abgeleitet ist. Geeignete Säurehalogenide der vorstehend genannten Säuren und

Verfahren zu ihrer Herstellung sind dem Fachmann bekannt. Bevorzugt als Säurehalogenid ist Chlorsulfonsäure.

5 In vielen Fällen setzt man im erfindungsgemäßen Verfahren vorteilhaft als Verbindung der Formel III ein Säureanhydrid ein, vorzugsweise ein Säureanhydrid, das von vorstehend genannten Säuren abgeleitet ist bzw. wenigstens eine der vorstehend/nachstehend zur Herstellung der erfindungsgemäßen Derivate genannten Säuren enthält. Geeignete Säureanhydride zur Herstellung der erfindungsgemäßen Derivate nach
10 dem erfindungsgemäßen Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Bevorzugt als Säureanhydrid ist Essigsäureanhydrid.

15 In den Verbindungen der Formel III ist L^2 vorzugsweise ausgewählt unter Cl, Br und SR^3 und ist insbesondere Br.

In den Verbindungen der Formel III ist L^2 vorzugsweise von OH und/oder von Diazonium-Gruppen verschieden.

20 In den Verbindungen der Formel III, in denen L^2 für SR^3 steht, ist R^3 vorzugsweise ausgewählt unter verzweigten oder unverzweigten Alkylresten mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, insbesondere Ethyl, Aralkylresten mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie Benzyl, und Arylresten mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie Phenyl, p-Nitrophenyl und p-Toluolyl.
25 Besonders bevorzugt sind Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, Phenyl und Benzyl. Bevorzugte Gruppen SR^3 sind ausgewählt unter $S-C_2H_5$, $S-CH(CH_3)_2$, $S-C_6H_5$ und $S-CH_2-C_6H_5$.

30 Das erfindungsgemäße Verfahren kann in Abwesenheit oder Anwesenheit, vorzugsweise in Anwesenheit eines geeigneten, unter den Reaktionsbedingungen vorzugsweise inerten Lösungsmittels durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel sind dem Fachmann bekannt. Bevorzugte

Lösungsmittel, insbesondere für die Reaktionsschritte a) und b), sind polare, nicht protische Lösungsmittel, wie Acetonitril, Tetrahydrofuran (THF), 1,4-Dioxan und Dichlormethan. Besonders geeignete Lösungsmittel für die Reaktionsschritte c) und/oder d) sind die Lösungsmittel, die zur Entfernung der jeweiligen Schutzgruppe vorgeschlagen sind.

Die Reaktionszeiten für das erfindungsgemäße Verfahren liegen in der Regel zwischen einigen Minuten und wenigen Tagen, vorzugsweise zwischen 30 Minuten und 48 Stunden und insbesondere zwischen einer Stunde und 24 Stunden.

Die Reaktionstemperaturen für das erfindungsgemäße Verfahren liegen in der Regel zwischen - 20 °C und 100 °C, vorzugsweise zwischen - 10 °C und 60 °C, besonders bevorzugt zwischen 0 °C und 40 °C, z. B. etwa bei Raumtemperatur (25 °C).

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in Anwesenheit von Hilfsstoffen durchgeführt werden, welche die Reaktionsgeschwindigkeit, die Selektivität und/oder die Ausbeute des erfindungsgemäßen Verfahrens positiv beeinflussen. Beispiele für solche Hilfsstoffe sind Hilfsbasen, Katalysatoren und Stoffe, die wenigstens eines der entstehenden Produkte und oder Nebenprodukte aus dem Verfahren entfernen. Geeignete solche Hilfsstoffe sind dem Fachmann bekannt, z. B. aus Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie.

Wenn eine Verbindung der Formel III eingesetzt wird, in der L² für Halogen und insbesondere für Chlor oder Brom steht, kann es vorteilhaft sein, bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ein Silbersalz zuzusetzen, welches das bei der erfindungsgemäßen Umsetzung der Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III freiwerdende Halogenid als schwer löslichen Niederschlag aus dem Verfahren entfernt. Geeignete Silbersalze sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise

Silbernitrat, Silbercarbonat, Silberperchlorat. Bevorzugt als Silbersalz ist Silberperchlorat.

- 5 Wenn eine Verbindung der Formel III eingesetzt wird, in der L^2 für SR^3 steht, kann es vorteilhaft sein, bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ein N-Halogensuccinimid, insbesondere N-Iodsuccinimid, und/oder eine Halogencarbonsäure, insbesondere Trifluoressigsäure zuzusetzen.
- 10 Wenn der Rest R^1 der Verbindung der Formel III (außer der Gruppe L^2) weitere funktionelle Gruppen, insbesondere weitere Hydroxygruppen und/oder Säuregruppen aufweist, ist es in vielen Fällen zweckmäßig, ein so genanntes geschütztes Derivat, d. h. ein mit einer oder mehreren Schutzgruppen versehenes Derivat, eines wie vorstehend beschriebenen
- 15 Restes R^1 in dem erfindungsgemäßen Verfahren einzusetzen. Dabei werden die weiteren funktionellen Gruppen zweckmäßiger Weise mit den für die jeweilige funktionelle Gruppe üblichen Schutzgruppen geschützt. Geeignete Schutzgruppen und Verfahren zur Herstellung solcher geschützten Derivate sind dem Fachmann bekannt. Hydroxygruppen
- 20 werden vorzugsweise mit so genannten Hydroxyschutzgruppen geschützt, Säuregruppen vorzugsweise mit so genannten Säureschutzgruppen.
- 25 Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Alkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist
- 30 nicht kritisch, da sie in der Regel nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxy-

schutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Acetyl, Benzyl und tert.-Butyl und insbesondere Acetyl besonders bevorzugt sind. Somit liegen geschützte Hydroxygruppen in der Regel in Form von Ethergruppen und/oder Estergruppen vor.

5

Der Ausdruck "Säureschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Säuregruppe, vorzugsweise eine Carbonsäuregruppe oder eine Säuregruppe einer anorganischen Sauerstoffsäure, insbesondere den Säuregruppen vorstehend genannter Säuren vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind unsubstituierte oder substituierte, vorzugsweise unsubstituierte Aryl-, Aralkyl- oder Alkylgruppen. Somit liegen geschützte Säuregruppen vorzugsweise in Form der Aryl-, Aralkyl- oder Alkylester, besonders bevorzugt Aralkyl oder Alkylester, der genannten Säuregruppen vor. Bevorzugt als Säureschutzgruppe sind die Methylgruppe, die tert-Butylgruppe und die Benzylgruppe, besonders bevorzugt ist die Methylgruppe. Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

10

15

20

25

30

Das In-Freiheit-Setzen der geschützten erfindungsgemäßen Derivate und insbesondere geschützten Verbindungen der Formel I gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - entweder mit Säuren, vorzugsweise starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure, oder Basen, vorzugsweise starken Basen, wie Aminen, Alkalimetallhydroxiden, Erdalkalimetallhydroxiden, Alkalimetallcarbonaten und Erdalkalimetallcarbonaten, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat. Bevorzugt

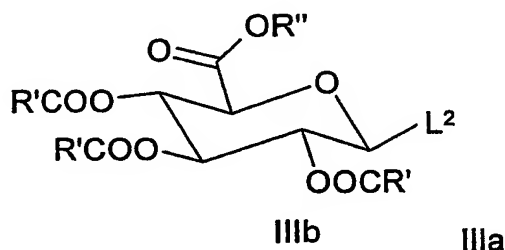
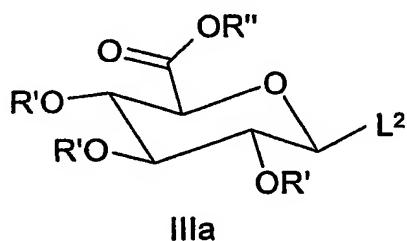
als Base ist Natriumhydroxid, z. B. eine wässrige Natriumhydroxidlösung. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30°, z. B. bei Raumtemperaturen.

Ester und/oder Ether können beispielsweise vorteilhaft mit Essigsäure oder insbesondere mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100°, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur (25 °C), verseift werden.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff oder einer Wasserstoff freisetzenden Verbindung, z. B. Ammoniumformiat, in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei Lösungsmittel, wie sie üblicherweise bei Hydrierungen verwendet werden, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol, Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran (THF) und 1,4-Dioxan, oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30 °C und 1-10 bar durchgeführt.

Besonders bevorzugt wird als geschützte Verbindung der Formel III, d. h. als mit einer oder mehreren Schutzgruppen versehene Verbindung der Formel III, eine Verbindung der Formel IIIa oder IIIb

5



10

15

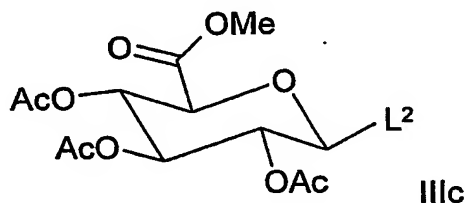
20

eingesetzt, worin jeder Rest R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt ist unter H, verzweigten oder unverzweigten Alkylresten mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkylresten mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und Arylresten mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Benzyl, p-Nitrophenyl, p-Toluolyl, besonders bevorzugt Methyl, Benzyl und tert.-Butyl und insbesondere Methyl, mit der Maßgabe, dass wenigstens einer der Reste R' und R'' von H verschieden ist. Vorzugsweise sind mehrere der Reste R' und R'' und insbesondere alle Reste R' und R'' von H verschieden. Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel IIIb, worin R' und R'' für Methyl steht.

25

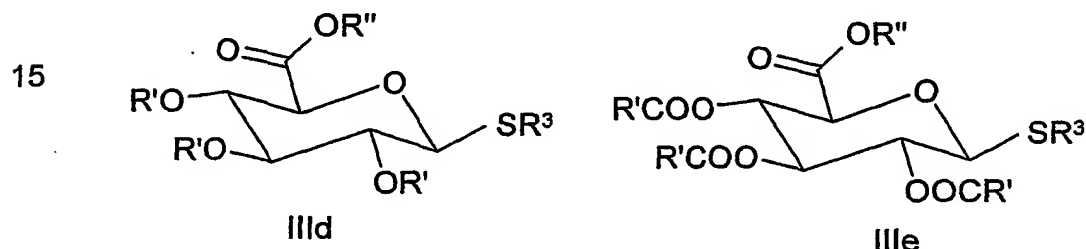
Besonders bevorzugt wird als geschützte Verbindung der Formel III, d. h. als mit einer oder mehreren Schutzgruppen versehene Verbindung der Formel III, daher eine Verbindung der Formel IIIc

30



eingesetzt, worin die Abkürzung Ac für einen Acetyl-Rest steht und Me für eine Methylgruppe steht. In den Formeln IIIa, IIIb und IIIc steht L^2 vorzugsweise für Br.

- 5 Verbindungen der Formel III, worin L^2 für SR^3 oder $S-C(O)-R^3$ steht, können nach bekannten Methoden erhalten werden. Beispielsweise können sie nach der von Arie L. Gutman et al., Synthesis 2000, 1241-1246, beschriebenen Methode oder in Analogie dazu hergestellt werden.
- 10 Ebenfalls bevorzugt wird als geschützte Verbindung der Formel III, d. h. als mit einer oder mehreren Schutzgruppen versehene Verbindung der Formel III, daher eine Verbindung der Formel III'd oder III'e



- 20 eingesetzt, worin R' und R^3 wie vorstehend definiert sind und insbesondere worin in der Formel III'd R' für Benzyl und in der Formel III'e R' für Isopropyl steht. R^3 steht vorzugsweise für Ethyl oder Phenyl. Verbindungen der Formel III'd oder III'e können beispielsweise ausgehend von Verbindungen der Formel IIIa oder IIIb und insbesondere von
- 25 Verbindungen der Formel IIIc erhalten werden, insbesondere solchen, bei denen L^2 für Halogen steht, wobei in einem ersten Schritt ein Rest L^2 ungleich SR^3 in einen Rest L^2 gleich SR^3 überführt wird, z. B. durch Substitution und insbesondere durch nukleophile Substitution.
- 30 Das erfindungsgemäße Verfahren kann im Sinne einer Eintopfreaktion durchgeführt werden, d. h. auf Isolierungs- und/oder Reinigungsschritte

wird so weit wie möglich verzichtet und nur das gewünschte Endprodukt, d. h. in der Regel ein erfindungsgemäßes Derivat oder ein geschütztes Derivat davon, bevorzugt ein erfindungsgemäßes Derivat und insbesondere eine Verbindung der Formel I, gereinigt und/oder isoliert.

5 Alternativ kann nach jedem der genannten Reaktionsschritte ein Reinigungs- und/oder Isolierungsschritt durchgeführt werden. Auch gemischte Formen der vorstehend beschriebenen Verfahrensweisen sind denkbar.

10 Geeignete Reinigungs- und Isolierungsschritte sind dem Fachmann bekannt, z. B. aus Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie.

Wenn man beim wie vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren gemäß Verfahrensschritt b) eine Verbindung der Formel III
15 einsetzt, worin R1 als ganz oder teilweise mit Schutzgruppen versehenes Derivat vorliegt, jedoch von der Option unter Verfahrensschritt c) Gebrauch macht und die Schutzgruppen von R1 nicht oder nicht vollständig
abspaltet, erhält man ein erfindungsgemäßes Derivat, das eine oder mehrere Schutzgruppen umfasst. Alternativ kann man ein erfindungs-
20 gemäßes Derivat, das eine oder mehrere Schutzgruppen umfasst, auch dadurch erhalten, dass man ein bei einem erfindungsgemäßen Derivat, das wenigstens eine weitere funktionelle Gruppe, vorzugsweise
ausgewählt unter Hydroxy-Gruppen, zur Salzbildung befähigten Säurefunktionen und als Salz vorliegenden Säurefunktionen, aufweist,
25 eine oder mehrere dieser funktionellen Gruppen mit einer Schutzgruppe versieht. Wie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße Derivate, die wenigstens eine Schutzgruppe bzw. einen mit einer Schutzgruppe
versehene funktionelle Gruppe aufweisen, werden im Folgenden als geschützte Derivate bezeichnet.

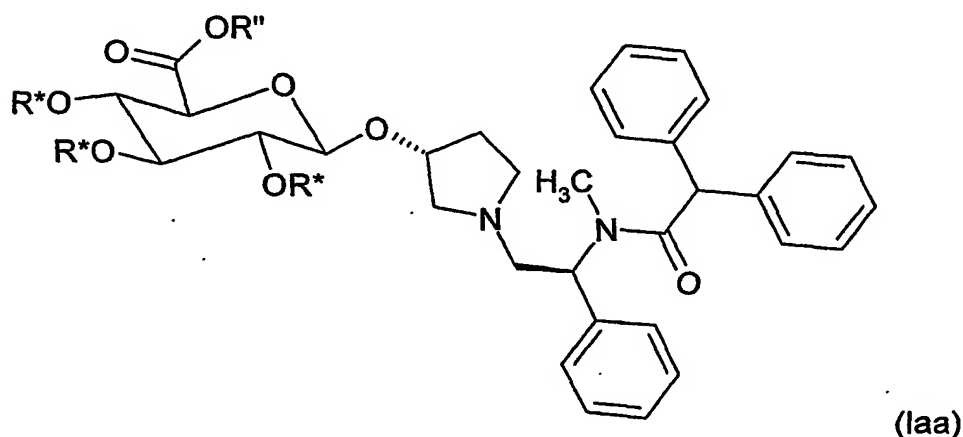
30

Unter geschützten Derivaten sind im Sinne dieser Erfindung sind daher insbesondere solche erfindungsgemäßen Derivate zu verstehen, bei

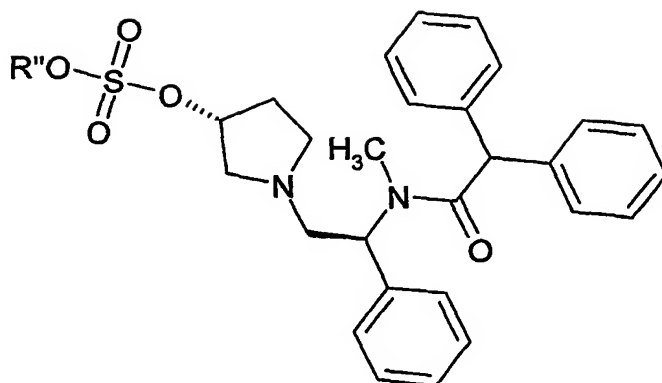
denen die kovalent gebundene Säure eine oder mehrere weitere funktionelle Gruppen, insbesondere Hydroxy- und/oder Säuregruppen, aufweist, bei denen eine oder mehrere der weiteren funktionellen Gruppen wie vorstehend beschrieben geschützt, d. h. mit einer Schutzgruppe versehen ist. Weitere funktionelle Gruppen im Sinne dieser Erfindung sind die funktionellen Gruppen und insbesondere die Hydroxy- und/oder Säuregruppen der erfindungsgemäß kovalent gebundenen Säuren, welche nicht die kovalente Bindung an den N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid-Rest bewirken.

Beispiele für bevorzugte geschützte Derivate sind erfindungsgemäße Derivate, bei denen als weitere funktionelle Gruppen eine oder mehrere Hydroxy- und/oder eine oder mehrere Säuregruppen vorliegen, wobei die Hydroxygruppen ganz oder teilweise acetalisiert und/oder in die Säuregruppen ganz oder teilweise in Formen der Alkylester und insbesondere der Methylester vorliegen.

Bevorzugte geschützte Derivate, d. h. mit einer oder mehreren Schutzgruppen versehene Derivate, sind Verbindungen der Formel Iaa



und Verbindungen der Formel Ibb,



(Ibb)

worin alle Reste R* unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H und R'CO, und die Reste R' und R'' wie vorstehend definiert sind, mit der Maßgabe, dass in der Verbindung der Formel Iaa und der Verbindung der Formel Ibb jeweils wenigstens einer der Reste R*, R' und R'' von H verschieden ist,

sowie die Salze und Solvate davon.

Ganz besonders bevorzugte geschützte Derivate sind die Verbindungen der Formel Iaa sowie die Salze und Solvate davon.

Geschützte Derivate im Sinne dieser Erfindung sind vorzugsweise solche, bei denen alle Reste R*, R' und R'' von H verschieden sind, oder, wenn zwei oder mehrere Reste, ausgewählt unter R*, R' und R'', enthalten sind, solche, bei denen nur einer oder zwei der Reste R*, R' und R'' gleich H sind, und bevorzugt solche, in denen nur einer der Reste R*, R' und R'' gleich H ist.

Die erfindungsgemäßen Derivate wechselwirken, wie vorstehend beschrieben, intensiv mit dem Organismus, insbesondere dem entero-hepatischen Kreislauf. Versuche haben gezeigt, dass auch wie vorstehend beschriebene geschützte Derivate unter physiologischen Bedingungen, z.

B. durch wie vorstehend beschriebene Wechselwirkungen, ganz oder teilweise zu erfindungsgemäßen Derivaten modifiziert oder in diese umgewandelt werden können. Somit sind geschützte Derivate als gleichwirkend mit den erfindungsgemäßen Derivaten und somit als Prodrugs im Sinne dieser Erfindung anzusehen. Somit sind auch die geschützte Derivate Gegenstand der vorliegenden Erfindung und können, wie nachfolgend beschrieben, als Wirkstoff zur Behandlung von Krankheiten und insbesondere zur Herstellung von Arzneimitteln und/oder pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt werden.

10

Bevorzugt als Prodrugs sind geschützte Derivate, worin die kovalent gebundene Säure ausgewählt ist unter zweibasigen Carbonsäuren, einbasigen Hydroxycarbonsäuren. Bevorzugte einbasige Hydroxycarbonsäuren in diesem Sinne sind Zuckersäuren.

15

Besonders bevorzugt als Prodrugs sind erfindungsgemäße Derivate, bei denen die kovalent gebundene Säure unter Zuckersäuren ausgewählt ist, und bei denen eine oder mehrere der wie vorstehend beschriebenen weiteren funktionellen Gruppen eine wie vorstehend beschriebene Schutzgruppe aufweist. Besonders bevorzugt als Prodrugs sind erfindungsgemäße Derivate, bei denen die Hydroxygruppen ganz oder teilweise acetalisiert und/oder bei denen die Säuregruppen ganz oder teilweise in Formen der Alkylester und insbesondere der Methylester vorliegen.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können daher zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in die geeignete Dosierungsform bringt.

30

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen wie vorstehend beschrieben, und insbesondere ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, wobei man wenigstens ein erfindungsgemäße Derivate und wenigstens eine weitere Verbindung, ausgewählt unter Trägern, Excipienten, Hilfsstoffen und von erfindungsgemäßen Derivaten verschiedenen pharmazeutischen Wirkstoffen, unter Verwendung einer oder mehrerer mechanischer Verfahrensschritte in einer pharmazeutische Zusammensetzungen überführt, die als Dosierungsformen zur Verabreichung an Patienten geeignet ist. Geeignete mechanische Verfahrensschritte sind dem Fachmann bekannt und umfassen, unter anderem, Mischvorgänge, Mahlvorgänge, Lösungsvorgänge, Siebvorgänge, Homogenisieren, Trocknen, Pressen, Tablettieren, Beschichten und/oder Dragieren.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die nach diesem Verfahren erhältlich sind.

Geeignete Dosierungsformen im Sinne der Erfindung sind vorzugsweise Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen, Suppositorien, Pflaster, Lösungen, insbesondere parenterale Lösungen, Suspensionen, Cremes, Salben, Emulsionen oder Implantate, die wenigstens ein erfindungsgemäßes Derivat und/oder ein Salz oder Solvat davon enthalten.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch eine pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem erfindungsgemäßen Derivat und/oder einem seiner Salze, insbesondere physiologisch unbedenklichen Salze, wie vorstehend beschrieben, und insbesondere wie vorstehend beschriebenen pharmazeutischen

Zubereitungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe einer oder mehrerer der vorstehend beschriebenen Erkrankungen.

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes Derivat und/oder ein Salz oder Solvat davon, und wenigstens einen weiteren, von den erfindungsgemäßen Derivaten und vorzugsweise auch von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid verschiedenen Wirkstoff.

10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes Derivat und/oder ein Salz oder Solvat davon, und wenigstens einen weiteren Wirkstoff, vorzugsweise einen Wirkstoff, der als Appetitzügler wirkt.

15 Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation eignen und mit den
20 neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk oder Cellulose.

25 Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen. Von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation
30 Lösungen, vorzugsweise ölige oder wäßrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate.

Die erfindungsgemäßen beanspruchten Wirkstoffe können auch lyophilisiert

und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

5 Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffer-substanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine, Diuretika, Antiphlogistika.

10

Die erfindungsgemäßen Derivate werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, für die beanspruchten Indikationen im Handel erhältlichen Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 mg und 70 mg, insbesondere zwischen 5 und 50 mg pro 15 Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0.02 und 30 mg/kg, insbesondere 0,2 und 0,6 mg/kg Körpergewicht.

Die spezielle Dosis für jeden einzelnen Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der 20 eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

25

30

Beispiele:

Herstellung von 6-(1-[(2,2-Diphenyl-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy)-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure
(Verbindung Ia)

5

10

15

20

25

30

- a) Ein Gemisch von 2,0 g (4,434 mmol) N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid und 1,76 g (4,430 mmol) Glycosylhalogenid A werden in 50 ml Acetonitril vorgelegt, ein Überschuss eines Silbersalzes, z. B. Silberperchlorat oder Silbercarbonat, zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Abfiltrieren über Kieselgur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Flash-Chromatographie an SI-60 mit Toluol/Methanol = 9:1 → 4:1 als Eluenten; R_f = 0.54, Toluol/MeOH 4:1) gereinigt. Man erhält 190 mg von Verbindung B.
- b) 110 mg (0,151 mmol) von Verbindung B werden in 4 ml 1,4-Dioxan gelöst, mit 0,755 ml 1N Natronlauge versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle mit HPLC zeigt, dass nach ca. drei Stunden Rühren die Reaktion beendet ist. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 1N Salzsäure neutralisiert und bis zur Trockene eingengt. Der erhaltene Rückstand kann durch präparative HPLC an RP-18 gereinigt werden. Man erhält 65 mg Verbindung (Ia) (R_t = 31.65 min (Lichrospher 1000, RP-18, 5 μ m, Gradientenelution (A:B von 99:1 bis 1:99 in 1h; A: H₂O + 0.3 % TFA (=Trifluoressigsäure); B: CH₃CN/H₂O (80:20) + 0.3 % TFA).

Alternativ kann die Synthese als Eintopf Reaktion durchgeführt werden, bei der auf die chromatographische Aufreinigung des Reaktionsproduktes aus Schritt a) verzichtet wird. In diesem Fall wird nach beendeter Reaktion das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der erhaltene Rückstand kann anschließend, ggf. nach Aufnahme in Wasser und extrahieren mit Dichlormethan oder Methylacetat, wie in Schritt b) beschrieben, mit Natronlauge versetzt und bei Raumtemperatur gerührt werden. Die Aufarbeitung des so erhaltenen Rohprodukts an 6-(1-
5 {[(2,2-Diphenyl-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl-ethyl}-pyrrolidin-3-yloxy)-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure kann die unter Schritt b) beschrieben erfolgen.

Herstellung von Schwefelsäuremono-{1-[2-(diphenylacetyl-methyl-amino)-
10 2-phenyl-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}ester (Ib)

0,9 Gramm (2,0 mmol) N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid werden in 10 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 150 µl (2,0 mmol) Chlorsulfonsäure
15 versetzt. Nach einer Reaktionszeit von zwei Tagen wird das Lösungsmittel abdestilliert, der erhaltene Rückstand mehrfach mit Aceton vertrieben und das überstehende Aceton abdekantiert, die so erhaltenen Kristalle im Vakuum abfiltriert und an Luft getrocknet. Nach Trocknen an Luft erhält man 740 mg (74,3 % der Theorie) kristallinen Feststoff von Verbindung
20 (Ib) mit einem Schmelzpunkt von 268 °C.

Herstellung von N-{2-[(3S)-3-acetoxy-1-pyrrolidinyl]-(1S)-1-phenylethyl}-2,2-diphenyl-N-methylacetamid (Verbindung Ic)

25 5,0 Gramm (11,0 mmol) N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid, Hydrochlorid, werden mit 30 ml Essigsäureanhydrid und 15 ml Triethylamin versetzt und zwei Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch bis zum Rückstand eingedampft, der Rückstand in Ether
30 aufgenommen und mit Bicarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird anschließend getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel

mit Diethylether/Methanol (99:1) als Eluenten gereinigt. Das so erhaltene Rohprodukt von N-{2-[(3S)-3-acetoxy-1-pyrrolidiny]- (1S)-1-phenylethyl}-2,2-diphenyl-N-methylacetamid kann durch Aufnehmen in Diethylether, Ausfällen durch Versetzen mit etherischer HCl, Abfiltrieren der erhaltenen
5 Kristalle im Vakuum, Waschen der Kristalle mit Ether und Trocknen an Luft weiter gereinigt werden ($R_f = 0.6$ (DC auf Kieselgel 6 F₂₅₄ mit Dichlormethan/Methanol (8:2) als Eluenten)).

10

15

20

25

30

Patentansprüche

1. Derivate von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid mit wenigstens einer kovalent gebundenen Säure, und die Salze, Solvate und Prodrugs davon.
5
2. Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure über die 3-Hydroxypyrrolidin-Gruppe des N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamids kovalent gebunden ist.
10
3. Derivat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure ausgewählt ist unter physiologisch verträglichen Säuren.
- 15 4. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure ausgewählt ist unter Carbonsäuren, Hydroxycarbonsäuren und anorganischen Sauerstoffsäuren.
- 20 5. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Derivat wenigstens eine zur Salzbildung befähigte Säurefunktion oder eine als Salz vorliegende Säurefunktion aufweist.
- 25 6. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure ausgewählt ist unter zweibasigen Carbonsäuren, einbasigen Hydroxycarbonsäuren und wenigstens zweibasigen anorganischen Sauerstoffsäuren.
- 30 7. Derivat nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet dass die einbasige Hydroxycarbonsäure ausgewählt ist unter Zuckersäuren.

8. Derivat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Zuckersäure Glucuronsäure ist.
9. Derivat nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die zweibasige anorganische Sauerstoffsäure Schwefelsäure ist.
10. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 9, ausgewählt unter 6-(1-
{[(2,2-Diphenyl-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl-ethyl}-pyrrolidin-3-yloxy)-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-carbonsäure, Schwefelsäuremono-{1-[2-(diphenylacetyl-methyl-amino)-2-phenyl-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}ester und N-[2-[(3S)-3-acetoxy-1-pyrrolidinyl]-(1S)-1-phenylethyl]-2,2-diphenyl-N-methylacetamid.
11. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ein Salz, ein Solvat oder Prodrug davon als Arzneimittel.
12. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ein Salz oder Solvat davon als Opiat-Rezeptor-Agonist.
13. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ein Salz oder Solvat davon als Opiat-Rezeptor-Agonist zur Prävention und/oder Behandlung von Krankheiten.
14. Derivat nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Krankheiten ausgewählt sind unter funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen, entzündlichen und nicht entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, entzündlichen und nicht entzündlichen Erkrankungen des Harnwegs, Ess- und Verdauungsstörungen und Krankheiten, die mit starken Schmerzen oder Schmerzzuständen verbunden sind.

15. Verwendung eines Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ein Salz oder Solvat davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Bekämpfung von Krankheiten.
- 5 16. Verwendung nach Anspruch 15, gekennzeichnet dadurch, dass die Krankheiten ausgewählt sind unter den in Anspruch 14 genannten Krankheiten.
- 10 17. Verwendung eines Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ein Salz oder Solvat davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Schmerzen, Schmerzzuständen, Ohrenschmerzen, Augenschmerzen, Entzündungen, Ileus, funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen, funktionellen Darmerkrankungen, entzündlichen Darmerkrankungen, 15 Reizdarm, Reizblase, chronischen Motilitätsstörungen, Dyspepsie, Neuropathie, Adipositas, Bulimie, Fettsucht, Kachexie, Anorexie, Dysorexie, Dysponderosis, Gastroparese und Stenosen des Gastrointestinaltraktes.
- 20 18. Verwendung eines Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ein Salz oder Solvat davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in Kombination mit einem oder mehreren Pharmazeutika, die als Appetitzügler wirken.
- 25 19. Verfahren zu Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet dass man wenigstens ein Derivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 und wenigstens einer weitere Verbindung, ausgewählt unter Trägern, Excipienten, Hilfsstoffen und von Derivaten gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 verschiedenen 30 pharmazeutischen Wirkstoffen, unter Verwendung einer oder mehrerer mechanischer Verfahrensschritte in eine pharmazeutische Zusammensetzung überführt, die als Dosierungsform zur Verabreichung an

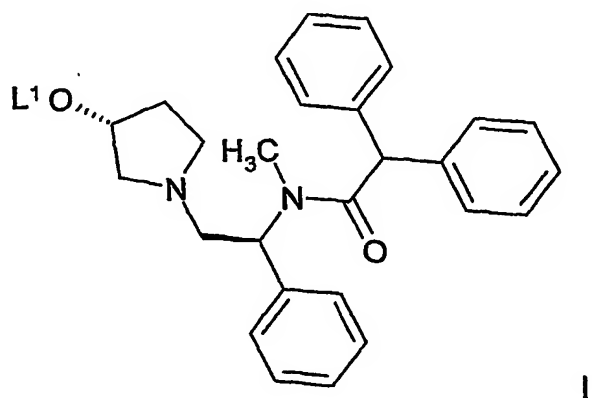
Patienten geeignet ist.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens ein Derivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 enthält.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff enthält.

22. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass der weitere Wirkstoff ausgewählt ist unter Phenylpropanolamin, Cathin, Sibutramin, Amfepramon, Ephedrin und Norpseudoephedrin.

23. Verfahren zur Herstellung eines Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei man
b) eine Verbindung der Formel II



worin

L¹ H oder ein Metallion bedeutet;

- b) mit einer Verbindung der Formel III,



III

5

worin

L^2 für eine Abgangsgruppe steht, und

R^1 ausgewählt ist unter substituierten oder unsubstituierten Acylresten mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Alkylresten, die

10

durch Entfernung einer Hydroxygruppe von Polyhydroxy-monocarbonsäuren abgeleitet sind, Sulfonsäuregruppen,

Phosphonsäuregruppen und Nitrogruppen, oder, wenn

R^1 zusätzlich zu der Gruppe L^2 eine oder mehrere funktionelle Gruppen aufweist,

15

ein ganz oder teilweise mit Schutzgruppen versehenes Derivat von R^1

umsetzt,

20

- c) gegebenenfalls enthaltene Schutzgruppen abspaltet, gegebenenfalls die Verbindung der Formel I isoliert,

und gegebenenfalls

25

- d) die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder einer Base in eines ihrer Salze überführt und gegebenenfalls das Salz isoliert.

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/13206

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D207/12 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 569 802 A (MERCK PATENT GMBH) 18 November 1993 (1993-11-18) cited in the application the whole document	1-23
Y	WO 00/14065 A (ADOLOR CORP) 16 March 2000 (2000-03-16) Beispiele Ijj;Ikk;Imm page 156 - page 157; claim 12	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 March 2004

Date of mailing of the international search report

09/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP^a 03/13206

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I, 2

Claims no. —

The expression “prodrug” is unclear from the structural point of view, such that a complete search cannot be carried out. The type of acid and the point at which it is intended to be bound to the basic asimadoline structure are also unclear. Therefore the search is restricted to those compounds in which the oxygen atom of the 3-hydroxypyrrolidine group is bound to an acid group.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/13206

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0569802	A	18-11-1993	DE	4215213 A1	11-11-1993
			AT	168368 T	15-08-1998
			AU	3834193 A	11-11-1993
			BR	1100581 A3	01-08-2000
			CA	2095797 A1	10-11-1993
			CN	1079219 A ,B	08-12-1993
			CZ	9300823 A3	16-02-1994
			DE	59308763 D1	20-08-1998
			DK	569802 T3	19-04-1999
			EP	0569802 A1	18-11-1993
			ES	2121030 T3	16-11-1998
			HK	1011990 A1	24-03-2000
			HU	70172 A2	28-09-1995
			JP	3210771 B2	17-09-2001
			JP	6049022 A	22-02-1994
			NO	931681 A ,B,	10-11-1993
			PL	298845 A1	10-01-1994
			RU	2125041 C1	20-01-1999
			SK	46893 A3	06-04-1994
			US	5532266 A	02-07-1996
			ZA	9303222 A	08-12-1993
<hr/>					
WO 0014065	A	16-03-2000	US	6303611 B1	16-10-2001
			AU	746422 B2	02-05-2002
			AU	4442899 A	27-03-2000
			CA	2342994 A1	16-03-2000
			EP	1112252 A1	04-07-2001
			JP	2002524444 T	06-08-2002
			NZ	510058 A	29-08-2003
			WO	0014065 A1	16-03-2000
			US	2003144272 A1	31-07-2003
			US	6057323 A	02-05-2000
			US	6054445 A	25-04-2000
			US	6239154 B1	29-05-2001
			US	6391910 B1	21-05-2002
			US	6492351 B1	10-12-2002
			US	2002013296 A1	31-01-2002
			US	2002103164 A1	01-08-2002
<hr/>					

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/13206

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D207/12 A61K31/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 569 802 A (MERCK PATENT GMBH) 18. November 1993 (1993-11-18) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-23
Y	WO 00/14065 A (ADOLOR CORP) 16. März 2000 (2000-03-16) Beispiele Ijj;Ikk;Imm Seite 156 - Seite 157; Anspruch 12	1-23

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

3. März 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/03/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Von Daacke, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/13206

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: -

Der Ausdruck 'Prodrug' ist in struktureller Hinsicht unklar, sodass keine vollständige Recherche durchgeführt werden kann. Ebenfalls unklar ist, welche Art von Säure an welcher Position der Grundstruktur Asimadolin gebunden sein soll. Die Recherche ist somit auf solche Verbindungen beschränkt, die eine kovalente Bindung vom Sauerstoffatom der 3-Hydroxypyrrolidin-Gruppe zu einem Säurerest besitzen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Kennzeichen

PCT/EP 03/13206

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0569802	A	18-11-1993	DE 4215213 A1 11-11-1993
			AT 168368 T 15-08-1998
			AU 3834193 A 11-11-1993
			BR 1100581 A3 01-08-2000
			CA 2095797 A1 10-11-1993
			CN 1079219 A ,B 08-12-1993
			CZ 9300823 A3 16-02-1994
			DE 59308763 D1 20-08-1998
			DK 569802 T3 19-04-1999
			EP 0569802 A1 18-11-1993
			ES 2121030 T3 16-11-1998
			HK 1011990 A1 24-03-2000
			HU 70172 A2 28-09-1995
			JP 3210771 B2 17-09-2001
			JP 6049022 A 22-02-1994
			NO 931681 A ,B, 10-11-1993
			PL 298845 A1 10-01-1994
			RU 2125041 C1 20-01-1999
			SK 46893 A3 06-04-1994
			US 5532266 A 02-07-1996
			ZA 9303222 A 08-12-1993
WO 0014065	A	16-03-2000	US 6303611 B1 16-10-2001
			AU 746422 B2 02-05-2002
			AU 4442899 A 27-03-2000
			CA 2342994 A1 16-03-2000
			EP 1112252 A1 04-07-2001
			JP 2002524444 T 06-08-2002
			NZ 510058 A 29-08-2003
			WO 0014065 A1 16-03-2000
			US 2003144272 A1 31-07-2003
			US 6057323 A 02-05-2000
			US 6054445 A 25-04-2000
			US 6239154 B1 29-05-2001
			US 6391910 B1 21-05-2002
			US 6492351 B1 10-12-2002
			US 2002013296 A1 31-01-2002
			US 2002103164 A1 01-08-2002